

Dabrafenibi

Tafinlar 50 mg ja 75 mg, kova kapseli, GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Tafinlar-valmistetta käytetään BRAF V600 -mutaatioposiitiivisen edenneen melanooman hoitoon. Dabrafenibin tehon kääntöpuolena on merkittäviä haitta- ja lääkeyhteisvaikutuksia, minkä vuoksi potilaan tarkka seuranta on tärkeää.

Edenneen melanooman hoitovaihtoehtoja on ollut vähän. Dakarbatsiinin ja alfa-interferonin lisäksi käyttöön on hiljattain saatu uudet lääkeaineet ipilimumabi (Tenhunen 2011) ja vemurafenibi (Airola 2012).

BRAF-geenin mutaatio aminohappokohdassa 600 lisää pahanlaatuisten solujen jakautumista. Melanoomista noin puolet on BRAF V600 -positiivisia. Dabrafenibi on tarkoitettu yksinään käytettynä BRAF V600 -mutaatioposiitiivisen melanooman hoitoon aikuispotilaille, joiden tauti on metastasoinut tai kasvain ei ole kirurgisesti poistettavissa. Kasvaimen BRAF V600 -mutaatio on vahvistettava validoidulla testillä ennen dabrafenibihoidon aloittamista.

Suositusannos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa pienentää haittavaikutusten vuoksi valmisteyhteenvedon kaavion mukaisesti.

Dabrafenibi otetaan vähintään tunti ennen ateriaa tai vähintään 2 tuntia aterian jälkeen. Kapselit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Hoitoa jatketaan, kunnes potilas ei enää hyödy hoidosta tai hänelle ilmaantuu sietämättömiä haittavaikutuksia.

Farmakologia

Dabrafenibi estää mutatoituneen BRAF-kinaasin toimintaa ja siten hidastaa kasvaimen kasvua ja leviämistä. Estovaikutus on laboratorio-olosuhteissa paras BRAF V600E- ja BRAF V600K -mutatoituneille kinaaseille.

Kun dabrafenibi otetaan ruuan kanssa, sen hyötyosuus pienenee. Dabrafenibin liukoisuus heikkenee pH-arvon noustessa, joten mahalaukun pH-arvoa nostavat lääkkeet (esim. PPI-lääkkeet) voivat pienentää dabrafenibin hyötyosuutta.

Dabrafenibi on CYP2C8:n ja CYP3A4:n substraatti. Siksi näiden isoentsyymien estäjien tai induktorien käyttö voi vaikuttaa dabrafenibin pitoisuuksiin elimistössä. Dabrafenibi indusoi lääkkeitä metaboloivien entsyymien ja mahdollisesti myös kuljetusproteiinien synteesiä. Lisäksi dabrafenibi on in vitro ainakin OATP-kuljetusproteiinien estäjä. Tafinlar-hoitoa aloitettaessa onkin välttämätöntä tehdä arvio potilaan käyttämien lääkkeiden soveltuvuudesta yhteiskäyttöön dabrafenibin kanssa.

Teho

Dabrafenibin tehoa arvioitiin kolmessa tutkimuksessa (BREAK-3, BREAK-2 ja BREAK-MB). Näissä tutkimuksissa yhteensä 402 potilaalla todettiin BRAF V600E -mutaatio ja 49 potilaalla BRAF V600K -mutaatio, ja kaikilla oli leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen melanooma.

Ensisijainen dabrafenibin tehoa arvioinut tutkimus oli avoin, satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus (BREAK-3), jossa dabrafenibia (2 x 150 mg/vrk, n = 187) verrattiin dakarbatsiiniin (DTIC 1 000 mg/m² joka 3. viikko, n = 63). Potilaat eivät olleet saaneet aiempia melanooman onkologisia hoitoja. Päävastemuuttujana oli tutkijan arvioon perustuva elin aika ilman taudin etenemistä (progression free survival, PFS).

Etukäteen määritetyssä analyysissä (tietoja kerätty 19.12.2011 asti) dabrafenibia saaneiden PFS:n mediaani oli 5,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli 4,9–6,9) ja DTIC-hoitoa saaneiden 2,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli 1,5–3,2). Toisessa analyysissä (25.6.2012) dabrafenibia saaneiden PFS:n mediaani oli 6,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,2–9,0) ja DTIC-hoitoa saaneiden edelleen 2,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli 1,5–3,2). Kolmannessa analyysissä (18.12.2012) kokonaiselinajan mediaani oli 18,2 kuukautta dabrafenibia saaneilla potilailla ja 15,6 kuukautta DTIC-hoitoa saaneilla potilailla.

BREAK-2 oli vaiheen 2 tutkimus, jossa dabrafenibia annettiin potilaille, joilla ainakin yksi aiempi systeeminen hoito oli osoittautunut tehottomaksi. Tutkijan arvioon perustuva vasteosuus oli 59 % potilailla, joilla oli metastasoinut BRAF V600E -melanooma (n = 76), ja sen keston mediaani oli 5,2 kuukautta.

BREAK-MB oli vaiheen 2 avoin tutkimus, jossa arvioitiin dabrafenibin vaikutusta kallonsisäisiin metastaaseihin. Tutkijan arvioon perustuva kallonsisäinen kokonaisvaste V600E-potilasjoukossa oli 31–39 % ja sen keston mediaani 4,6–6,5 kuukautta riippuen siitä, oliko aivometastaaseihin annettu paikallishoitoa.

Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä (≥ 15 %:lla) haittavaikutuksia olivat kuume, päänsärky, nivelkipu, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, papillooma, hiustenlähtö, ihottuma ja hyperkeratoosi.

Ihon okasolusyöpiä esiintyi 9 %:lla dabrafenibihoidoa saaneista potilaista. Myös tiettyjen muiden pahanlaatuisten kasvaimien ilmaantumisen vaara on suurentunut. Siksi potilaita on seurattava järjestelmällisesti hoidon aikana.

Vakavia kuumeetapauksia, joihin ei liittynyt infektoita, esiintyi tutkimuksissa 1 %:lla potilaista. Jos potilaalla on kuumetta ≥ 38,5 °C, on dabrafenibin käyttö keskeytettävä ja potilas tutkittava.

Munuaisten vajaatoimintaa on todettu alle 1 %:lla dabrafenibilla hoidetuista potilaista. Seerumin kreatiinipitoisuutta on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

Hoidon aikana on ilmaantunut uveiittia ja iriittiä. Silmät on tutkittava, mikäli potilaalla on silmäoireita, kuten näön muutoksia, valonarkuutta tai silmäkipua.

Myös haimatulehdusta on esiintynyt. Siksi potilaan selittämätön vatsakipu on tutkittava heti, ja seerumin amylaasi- ja lipaasiarvot on tarkistettava.

Vaikea-asteista QTc-ajan pitenemistä (> 60 ms) todettiin 3 %:lla dabrafenibihoidoa saaneista potilaista. Kaikille potilaille on tehtävä EKG-tutkimus, ja veren elektrolyyttiarvot täytyy määrittää ennen hoidon aloittamista, kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta ja annoksen soveltamisen jälkeen.

Pohdinta

Vemurafenibi (Zelboraf) oli ensimmäinen myyntiluvan saanut BRAF V600 -mutaatiopositiivisen, edenneen melanooman hoitoon käytettävä lääkevalmiste. Vemurafenibin ja dabrafenibin kesken ei ole tehty suoria vertailuja. Laskimoinfuusiona annettava ipiliumabi (Yervoy) on monoklonaalinen CTLA-4-vasta-aine.

Käyttöön on siis saatu lääkkeitä, joilla on tehoa kirurgisen hoidon ulottumattomissa olevaan tautimuotoon etenkin silloin, kun niitä osataan kohdentaa entistä paremmin melanooman molekyylibiologian huomioiden. Näillä uusilla lääkkehoidoilla voi kuitenkin olla melko hankalia haittavaikutuksia, minkä vuoksi potilaita on seurattava tarkasti.

Annikka Kalliokoski
LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu 4.2.2014 Sic!-verkkolehden numerossa 4/2013.

[Takaisin](#)

UUTTA LÄÄKKEISTÄ

Airola K. Vemurafenibi. Sic!-verkkolehti 2012; 2(3). Julkaistu 28.9.2012. sic.fimea.fi.

Tenhunen O. Ipilimumabi. Sic! 2011; 1(4): 44–5.

HYVÄ TIETÄÄ

Tafinlar-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 26.8.2013. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä Product information.
